



АДГЕЗИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ENTEROBACTER CLOACAE, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАН ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ, И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»

им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России», г. Курган,

Российская Федерация

Цель. Исследовать адгезивные характеристики штаммов *Enterobacter cloacae*, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, и оценить чувствительность к используемым в клинической практике антибактериальным препаратам.

Материал и методы. Исследованы 18 клинических штаммов *E. cloacae*, выделенных за период с 2015-2016 гг. из свищей в дооперационном периоде и из очага воспаления во время операции у 18-и пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей. Изучена биопленкообразующая способность монокультур штаммов *E. cloacae* и их ассоциаций, полученных in vitro: *E. cloacae*+*S. aureus* (n=6), *E. cloacae*+*S. epidermidis* (n=5), *E. cloacae*+*P. aeruginosa* (n=3). Определена чувствительность выделенных штаммов *E. cloacae* к используемым в клинической практике антибактериальным препаратам.

Результаты. Штаммы *E. cloacae* характеризовались средней биопленкообразующей способностью, причем уровень пленкообразования на вторые сутки эксперимента был достоверно выше суточных значений. Одновременное развитие бактерий *E. cloacae* и *S. aureus* привело к снижению биопленкообразования. При совместном культивировании бактерий *E. cloacae* и *P. aeruginosa*, *E. cloacae* и *S. epidermidis*, биопленкообразующая способность была выше по сравнению с чистыми культурами исследуемых штаммов.

Проведенное исследование показало наличие 100% устойчивости бактерий *E. cloacae* к ампициллину, цефтриаксону, амоксиклаву. Бактерии рода *Enterobacter* могут продуцировать ферменты β-лактамазы, гидролизующие β-лактамы антибиотиков, в связи с этим и наблюдается высокий процент устойчивых штаммов. Среди антибактериальных препаратов наибольшей эффективностью в отношении штаммов *E. cloacae* обладали имипенем и меропенем.

Заключение. Способность клинических штаммов *E. cloacae* адгезировать, формируя биопленку, и их высокая резистентность к антимикробным препаратам свидетельствуют о значительном патогенном потенциале, что необходимо учитывать при диагностике и лечении хронического остеомиелита.

Ключевые слова: *Enterobacter cloacae*, хронический остеомиелит, биопленки, адгезия, антибиотикорезистентность

Objectives. To study adhesive properties of *Enterobacter cloacae* strains isolated from the wounds of patients with chronic osteomyelitis and to evaluate the sensitivity to the antibacterial preparations used in clinical practice.

Methods. The clinical strains of *Enterobacter cloacae* (n=18) isolated preoperatively from the fistulas and from the inflammatory focus within the surgery in patients (n=18) with chronic osteomyelitis of long tubular bones for the period of 2015-2016 were studied. The biofilm-forming potential of monocultures of strain *E. cloacae* and their associations obtained in vitro were investigated: *E. cloacae*+ *S. aureus* (n=6), *E. cloacae*+ *S. epidermidis* (n=5), *E. cloacae*+*P. aeruginosa* (n=3). The sensitivity of isolated *E. cloacae* strains to the antibacterial preparations used in clinical practice was determined.

Results. Strains of *Enterobacter cloacae* were characterized by average biofilm-forming potential, and on the 2nd day of the experiment the level of biofilm formation was reliably higher than daily values. In co-cultivation of *E. cloacae* and *S. aureus* bacteria had led to the reduction of biofilm formation. In co-cultivation of *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* and *S. epidermidis* bacteria the potential of biofilm formation was higher comparing with pure cultures of the studied strains.

The performed study demonstrated 100% resistance of *E. cloacae* bacteria to ampicillin, ceftriaxone and amoksislav. Enterobacter bacteria can produce the enzymes of β-lactamase hydrolyzed β-lactam antibiotics, and therefore there is a high percentage of resistant strains. Imipenem and meropenem were the most effective to *E. cloacae* strains among antibacterial preparations.

Conclusion. The ability of clinical strains of *E. cloacae* to adhesion by forming a biofilm, as well as the high resistance to antimicrobial drugs testify to a significant pathogenic potential that should be taken into account in diagnosing and treating chronic osteomyelitis.

Keywords: *Enterobacter cloacae*, chronic osteomyelitis, biofilm, adhesion, antibiotic resistant, wounds, high resistance

Novosti Khirurgii. 2017 May-Jun; Vol 25 (3): 273-278

Adhesive Potential of Clinical Strains of *Enterobacter Cloacae* Isolated from the Wounds of Patients with Chronic Osteomyelitis and Their Sensitivity to Antimicrobial Preparations
I.V. Shipitsyna, E.V. Osipova, L.V. Rozova

Введение

Хронический остеомиелит является тяжело протекающим заболеванием с трудно прогнозируемым исходом. Наиболее частые возбудители остеомиелита — грамположительные бактерии рода *Staphylococcus spp.* и грамотрицательные микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и др. Частота встречаемости *E. cloacae* при хроническом остеомиелите составляет 5% [1]. Данные бактерии редко вызывают самостоятельные инфекционные заболевания, но выступают как оппортунисты на фоне длительной антибиотикотерапии и относятся к наиболее распространенным возбудителям внутрибольничной инфекции [2]. Их клиническое значение определяется устойчивостью не только к антибактериальным препаратам, но и к дезинфицирующим средствам [3]. Кроме природных хромосомных β -лактамаз, они нередко имеют плазмидные ESBL (Extended spectrum beta-lactamases) и карбапенемазы [4]. Наличие факторов патогенности (микроворсинок, эндотоксинов и др.), способствующих адгезивной, колонизирующей, цитотоксической и энтеротоксической активности у бактерий *Enterobacter sp.*, определяет их способность вызывать инфекционный процесс и размножаться в макроорганизме, формируя биопленку [5].

Имеющиеся в литературе данные, как правило, посвящены клиническому течению и исходу заболевания [6]. Недостаточная изученность и незначительное количество работ, посвященных исследованию факторов патогенности и персистенции бактерий *E. cloacae* при хроническом остеомиелите, свидетельствуют об актуальности данной работы.

Цель. Исследовать адгезивные характеристики штаммов *Enterobacter cloacae*, выделенных из ран больных хроническим остеомиелитом, и оценить чувствительность к используемым в клинической практике антибактериальным препаратам.

Материал и методы

Исследованы 18 клинических штаммов *E. cloacae*, выделенных за период с 2015–2016 гг. из свищей в дооперационном периоде и из очага воспаления во время операции у 18-и пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей.

Изучены адгезивная и биопленкообразующая способности монокультур штаммов *E. cloacae* и их ассоциаций, полученных in vitro: *E. cloacae*+*S. aureus* (n=6), *E. cloacae*+*S. epidermidis* (n=5), *E. cloacae*+*P. aeruginosa* (n=3).

Идентификацию и определение чувствительности исследуемых штаммов к антибактериальным препаратам проводили на бактериологическом анализаторе WalkAway-40 Plus (“Siemens”, США). При характеристике антибиотикочувствительности микроорганизмов использовались общепринятые показатели: «чувствительные», «умеренно резистентные» и «резистентные» штаммы.

Адгезивную активность штаммов изучали на модели эритроцитов человека А (I) Rh+ по методике В.И. Брилиса [7]. При оценке адгезивных свойств использовали индекс адгезивности микроорганизмов (ИАМ). Исследование проводили под световым микроскопом, учитывая в общей сложности не менее 50 эритроцитов. Микроорганизмы считали неадгезивными при ИАМ до 1,75; низкоадгезивными — от 1,76 до 2,5; среднеадгезивными — от 2,51 до 4,0; высокоадгезивными — $\geq 4,1$.

Биопленку на поверхности полистироловых планшетов получали по описанной ранее методике [8].

Уровень биопленкообразования оценивали в соответствии со следующими критериями: при значениях OD_{630} ниже 0,090 считали, что штаммы не обладали способностью к образованию биопленки; при $0,090 < OD_{630} \leq 0,180$ — штаммы обладали слабой; при $0,180 < OD_{630} \leq 0,360$ — средней; при $OD_{630} > 0,360$ — высокой способностью к образованию биопленки.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Microsoft Excel — 2010» и программного обеспечения для анализа и обработки данных «AtteStat», версия 13.0. Статистическая обработка данных включала: расчет среднего арифметического значения, его стандартной ошибки, стандартного отклонения, медианы, минимального и максимального значений, 25% и 75% квартилей; формирование нулевой и альтернативной гипотез; проверку гипотезы о соответствии эмпирического распределения закону нормального распределения при помощи теста Шапиро-Уилка для малых выборок. Так как характер распределения во всех группах от-

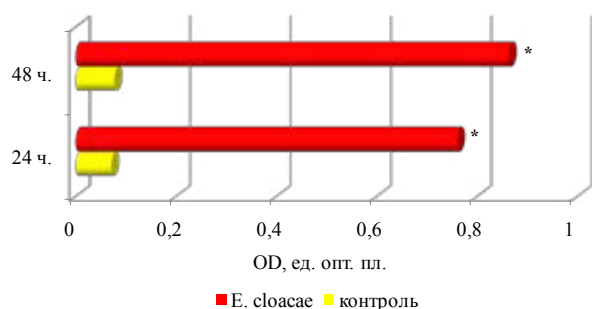


Рис. 1. Оптическая плотность бактериальных суспензий (*E. cloacae* + мясопептонный бульон), инкубируемых в планшетах, через 24 и 48 часов эксперимента

* — $p < 0,001$ различия значимы по сравнению с контролем

личался от нормального, для принятия или отклонения нулевой гипотезы при сравнении групп использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия между группами наблюдений считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Цифровые данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей (Me (Q25; Q75)).

Результаты

При микробиологическом исследовании штаммы *E. cloacae* были выделены из ран 5-и пациентов в монокультуре, у 13-и — в составе ассоциаций с *S. aureus* ($n=5$), *S. epidermidis* ($n=5$), *P. aeruginosa* ($n=3$). Низкоадгезивных штаммов *E. cloacae* было 4, среднеадгезивных — 13, высокоадгезивных — 1. При этом ИАМ в среднем составлял 2,50 (2,31; 2,64) усл. ед. Среди бактерий *E. cloacae*, выделенных из ран пациентов в монокультурах, низкоадгезивных штаммов не было.

Из микроорганизмов, выделенных в составе ассоциаций с *E. cloacae*, низкоадгезивными свойствами обладали штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis* (ИАМ — 2,21 (1,97; 2,44) усл. ед. и 1,87 (1,71; 2,43) усл. ед. соответственно), среднеадгезивными — штаммы *P. aeruginosa* (ИАМ — 2,62 (2,32; 3,10) усл. ед.).

По данным фотометрического анализа, значения средней оптической плотности (OD) бактериальных суспензий (*E. cloacae* + мясопептонный бульон), инкубируемых в планшетах, составили 0,700 (0,536; 0,890) ед. через 24 ч эксперимента и 0,840 (0,735; 0,974) ед. через 48 ч. Данные показатели значимо превышали контрольные значения (рис. 1).

После экстракции красителя этанолом интенсивность биопленкообразования в лунках планшетов составила 0,191 (0,155; 0,251) ед. через 24 ч. и 0,288 (0,232; 0,330) ед. через

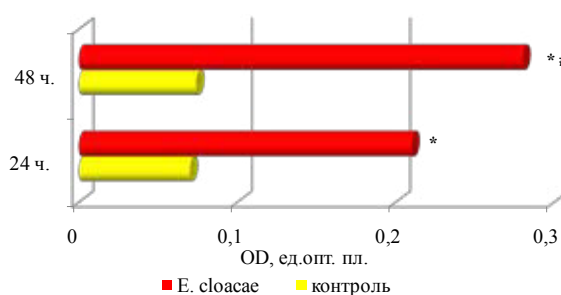


Рис. 2. Биопленкообразующая способность штаммов *E. cloacae* через 24 и 48 часов эксперимента

$p < 0,001$ — различия значимы по сравнению: * — с контролем; # — по сравнению с суточными значениями, полученными для монокультур штаммов *E. cloacae*

48 ч исследования (рис. 2). Штаммы *E. cloacae* характеризовались средней биопленкообразующей способностью.

При совместном культивировании бактерий (*E. cloacae* + *S. aureus*) уровень биопленкообразования через 24 ч и 48 ч исследования был низким. Биопленкообразующая способность ассоциаций микроорганизмов, образованных штаммами *E. cloacae* и *S. epidermidis*, *E. cloacae* и *P. aeruginosa*, только через 24 ч достоверно не отличалась от средней оптической плотности монокультур *E. cloacae* (рис. 3).

При анализе антибиотикочувствительности бактерий *E. cloacae* абсолютно резистентных штаммов к исследуемым антибиотикам не выявлено (рис. 4).

Среди лактамных препаратов наблюдали высокую частоту резистентности штаммов *E. cloacae* к ампициллину и цефтриаксону (100% нечувствительных штаммов), к цефотаксиму (93%), цефтазидиму (91%) и цефепиму (82%). Неактивны были и защищенные бета-лактамы: 100% резистентных штаммов *E. cloacae* к амоксициллин/клавулановой кислоте.

Из группы хинолонов устойчивость к ципрофлоксацину проявили 71% штаммов *E. cloacae*. Из аминогликозидных препаратов малоэффективными были гентамицин и тобрамицин (71% и 67% резистентных штаммов). Из числа прочих антибиотиков к котримоксазолу было выявлено 44% нечувствительных штаммов, к тетрациклину — 63%.

Наиболее эффективными в отношении бактерий *E. cloacae* среди карбапенемов были имипенем и меропенем (94% чувствительных штаммов); в группе аминогликозидных препаратов — амикацин (76% чувствительных штаммов); хинолонов — левофлоксацин (75% чувствительных штаммов); из защищенных бета-лактамов — пиперацillin/тазобактам (62% чувствительных штаммов).

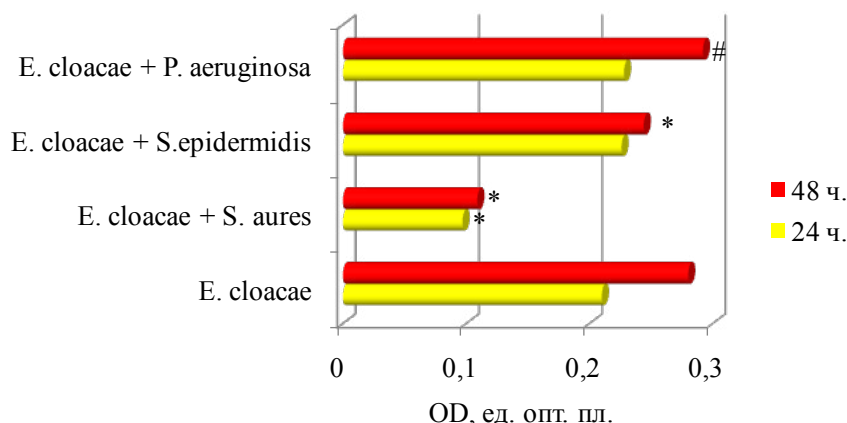


Рис. 3. Биопленкообразующая способность ассоциаций, полученных *in vitro* через 24 и 48 часов эксперимента

* — $p \leq 0,001$; # — $p < 0,05$ — различия значимы по сравнению с данными, полученными для монокультур штаммов *E. cloacae* на соответствующем сроке эксперимента.

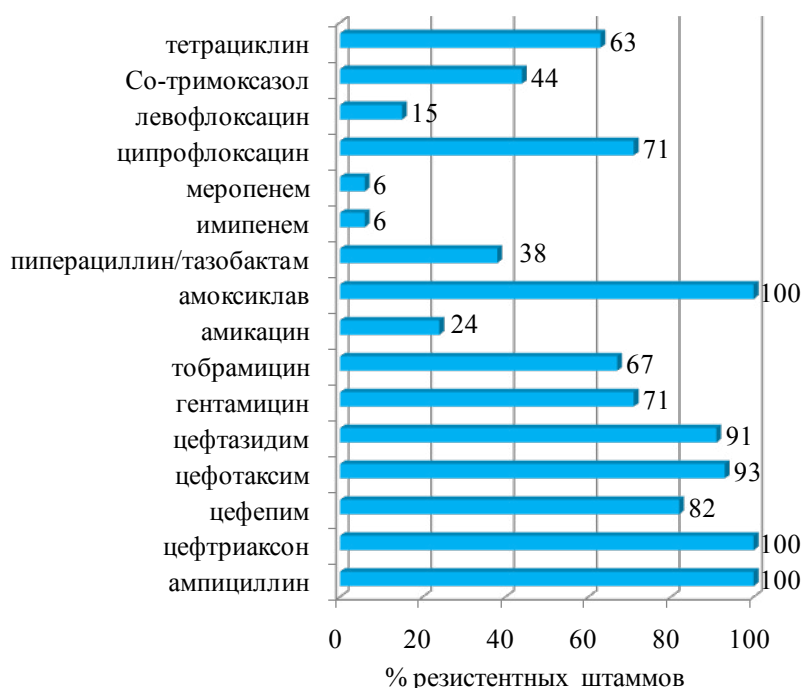


Рис. 4. Характеристика резистентных к антибиотикам штаммов *E. cloacae*, выделенных из ран больных хроническим остеомиелитом (%)

Обсуждение

Возрастающая антибиотикорезистентность и развитие бактериальных биопленок являются серьезными проблемами в лечении хронического остеомиелита. Бактерии в составе биопленок формируют межклеточные контакты, которые способствуют формированию единой кооперативной клеточной системы [9]. Известно, что для успешной колонизации тканей бактерии должны обладать адгезивными, инвазивными свойствами и функцией защиты от факторов неспецифического и специфического иммунитета хозяина [10].

В нашем исследовании все клинические изоляты *E. cloacae* обладали способностью ад-

гезировать как на поверхности эритроцитов, так и на поверхности полистироловых планшетов. Большая часть выделенных штаммов характеризовались среднеадгезивными свойствами. Уровень биопленкообразования в течение эксперимента значительно повышался.

Биопленкообразующая способность ассоциаций *E. cloacae*+*P. aeruginosa*, *E. cloacae* + *S. epidermidis* была выше по сравнению с чистыми культурами исследуемых штаммов. При совместном культивировании бактерий *E. cloacae* и *S. aureus* наблюдали снижение биопленкообразования. Различный уровень пленкообразования ассоциаций микроорганизмов объясняется определенными взаимоотношениями, характер которых зависит от физиологических

особенностей и потребностей совместно развивающихся микробов [11].

Для бактерий *E. cloacae* характерна высокая скорость появления и распространения устойчивых штаммов к антибактериальным препаратам [5, 6], что увеличивает вероятность формирования биопленок на различных поверхностях [12].

Проведенное исследование показало наличие 100% устойчивости бактерий *E. cloacae* к ампициллину, цефтриаксону, амоксиклаву. Бактерии рода *Enterobacter* могут продуцировать ферменты β-лактамазы, гидролизующие β-лактамы антибиотиков, в связи с этим и наблюдается высокий процент устойчивых штаммов. Среди антибактериальных препаратов наибольшей эффективностью в отношении штаммов *E. cloacae* обладали имипенем и меропенем.

Заключение

Таким образом, способность клинических штаммов *E. cloacae* адгезировать, формируя биопленку, и их высокая резистентность к антимикробным препаратам свидетельствуют о значительном патогенном потенциале, что необходимо учитывать при диагностике и лечении хронического остеомиелита.

Конфликт интересов отсутствует.

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России».

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, Vesga O. Etiologie diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study *Arch Intern Med.* 2006;166(1):95-100. doi:10.1001/archinte.166.1.95.
2. Крапивина ИВ, Миронов АЮ. Микробиологический мониторинг в оптимизации антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии и отделениях хирургического профиля. *Курск науч-практ вестн "Человек и Его Здоровье".* 2009;(1):81-87.
3. Сергеев В.И., Ключкина Т.В., Волкова Э.О., Решетникова Н.И., Ключарева Н.М. Формирование устойчивости *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa* к дезинфектантам под воздействием бактерицидных концентраций препаратов в эксперименте. *Мед Альм.* 2015;5:112-15.
4. Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Occurrence and characterization of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). *Microb Drug Resist.* 2006 Winter;12(4):223-30.
5. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2012 Jul;7(7):887-902. doi: 10.2217/fmb.12.61.
6. Kanellakopoulou K, Giannitsioti E, Papadopoulos A, Athanassia S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellos H. Chronic bone infections due to *Enterobacter cloacae*: current therapeutic trends and clinical outcome. *J Chemother.* 2009 Apr;21(2):226-28.
7. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. *Лаб Дело.* 1986;(4):210-12.
8. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Годовых Н.В. Оценка адгезивной активности бактерий, выделенных у пациентов с инфицированными эндопротезами крупных суставов. *Клин Лаб Диагностика.* 2014;59(6):59-61.
9. Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии. Атмосфера. Пульмонология и Аллергология. 2013;(4):60-64.
10. Бухарин О.В., Гинзбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизмы выживания бактерий. Москва, РФ: Медицина; 2005. 367 с.
11. Миллер Г.Г. Биологическое значение ассоциаций микроорганизмов. *Вестн РАМН.* 2000;(1):45-51.
12. Kwon AS, Park GC, Ryu SY, Lim DH, Lim DY, Choi CH, et al. Higher biofilm formation in multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Jul;32(1):68-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.02.009.

REFERENCES

1. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, Vesga O. Etiologie diagnosis of chronic osteomyelitis: a prospective study *Arch Intern Med.* 2006;166(1):95-100. doi:10.1001/archinte.166.1.95.
2. Krapivina IV, Mironov AYu. Mikrobiologicheskii monitoring v optimizatsii antibakterial'noi terapii vnutribol'nichnykh infektsii v otdeleniakh reanimatsii i intensivnoi terapii i otdeleniakh khirurgicheskogo profil'ia [Microbiological monitoring in optimization of antibiotic therapy of nosocomial infections in intensive care units and intensive care units and surgical sections.]. *Kursk nauch-prakt vestn "Chelovek i Ego Zdorove".* 2009;(1):81-87.
3. Sergeev V.I., Kliukina T.V., Volkova E.O., Reshetnikova N.I., Kliuchareva N.M. Formirovanie ustoiichivosti *Enterobacter cloacae* i *Pseudomonas aeruginosa* k dezinfektantam pod vozdeistviem bakteritsidnykh kontsentratsii preparatov v eksperimente [Formation of resistance of *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* to disinfectants under the influence of bactericidal concentrations of preparations in the experiment]. *Med Al'm.* 2015;5:112-15.
4. Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Occurrence and characterization of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). *Microb Drug Resist.* 2006 Winter;12(4):223-30.
5. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol.* 2012 Jul;7(7):887-902. doi: 10.2217/fmb.12.61.
6. Kanellakopoulou K, Giannitsioti E, Papadopoulos A, Athanassia S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellos H. Chronic bone infections due to *Enterobacter cloacae*: current therapeutic trends and clinical outcome. *J Chemother.* 2009 Apr;21(2):226-28.
7. Brielis V.I., Briylene T.A., Lentsner H.P., Lentsner A.A. Metodika izucheniya adgezivnogo protsessa mikroorganizmov. *Lab Delo.* 1986;(4):210-12.
8. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Godovykh N.V. Otsenka adgezivnoi aktivnosti bakterii, vydelennykh u patsientov s infitsirovannymi endoprotezami khrupnykh sustavov. *Klin Lab Diagnostika.* 2014;59(6):59-61.
9. Tets V.V., Tets G.V. Mikrobnye bioplenki i problemy antibiotikoterapii. Atmosfera. Pulmologiya i Allergologiya. 2013;(4):60-64.
10. Buxarin O.V., Ginzburg A.L., Romanova Y.M., El-Registan G.I. Mekhanizmy vyizhivaniya bakterii. Moskva, RF: Meditsina; 2005. 367 s.
11. Miller G.G. Biologicheskoe znachenie assotsiatsii mikroorganizmov. *Vestn RAMN.* 2000;(1):45-51.
12. Kwon AS, Park GC, Ryu SY, Lim DH, Lim DY, Choi CH, et al. Higher biofilm formation in multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Jul;32(1):68-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.02.009.

A, Athanassia S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. Chronic bone infections due to *Enterobacter cloacae*: current therapeutic trends and clinical outcome. *J Chemother*. 2009 Apr;21(2):226-28.

7. Brilis VI, Brilene TA, Lentsner KhP, Lentsner AA. Metodika izucheniiia adgezivnogo protsessa mikroorganizmov [Method for studying the adhesive process of microorganisms]. *Lab Delo*. 1986.;(4):210-12.

8. Shipitsyna IV, Osipova EV, Godovykh NV. Otsenka adgezivnoi aktivnosti bakterii, vydelennykh u patsientov s infitsirovannymi endoprotezami krupnykh sustavov [Assessment of the adhesive activity of bacteria isolated from patients with large joint endoprostheses infected]. *Klin Lab Diagnostika*. 2014;59(6):59-61.

9. Tets VV, Tets GV. Mikrobynye bioplenki i prob-

lemy antibiotikoterapii [Microbial biofilms and problems of antibiotic therapy. *Atmosphere*]. *Atmosfera. Pul'monologiya i Allergologiya*. 2013;(4):60-64.

10. Bukharin OV, Ginzburg AL, Romanova IuM, El'-Registan GI Mekhanizmy vyzhivaniia bakterii [Mechanisms of survival of bacteria]. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 367 p.

11. Miller GG. Biologicheskoe znachenie assotsiatsii mikroorganizmov [Biological significance of microorganism associations]. *Vestn RAMN*. 2000;(1):45-51.

12. Kwon AS, Park GC, Ryu SY, Lim DH, Lim DY, Choi CH, et al. Higher biofilm formation in multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Jul;32(1):68-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.02.009.

Адрес для корреспонденции

640014, Российская Федерация,
г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6,
ФГБУ «Российский научный центр
«Восстановительная травматология и ортопедия»
им. акад. Г. А. Илизарова Минздрава России», ла-
боратория микробиологии и иммунологии,
тел. моб.: 8-909-179-26-01,
e-mail: IVSchimik@mail.ru,
Шипицына Ирина Владимировна

Address for correspondence

640014, Russian Federation,
Kurgan, M. Ulyanova str., 6,
FSB "Russian State Scientific Centre
"Restorative traumatology and orthopaedics"
named after the academician G.A.Ilizarov
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
laboratory of microbiology and immunology,
Tel.: 8-909-179-26-01,
E-mail: IVSchimik@mail.ru.
Irina V. Shipitsyna

Сведения об авторах

Шипицына И.В., к.б.н., научный сотрудник ла-
боратории микробиологии и иммунологии ФГБУ
«Российский научный центр «Восстановительная
травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илиза-
рова Минздрава России».

Осипова Е.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник
лаборатории микробиологии и иммунологии ФГБУ
«Российский научный центр «Восстановительная
травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илиза-
рова Минздрава России».

Розова Л.В., младший научный сотрудник лабо-
ратории микробиологии и иммунологии ФГБУ
«Российский научный центр «Восстановительная
травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илиза-
рова Минздрава России».

Information about the authors

Shipitsyna I.V. PhD (Biology), Researcher of laboratory
of microbiology and immunology, FSB "Russian
State Scientific Centre "Restorative traumatology and
orthopaedics" named after the academician G.A.Ilizarov
of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Osipova E.V. PhD (Biology), Leading Researcher
of laboratory of microbiology and immunology of
FSB "Russian State Scientific Centre "Restorative
traumatology and orthopaedics" named after the
academician G.A.Ilizarov of the Ministry of Health of
the Russian Federation.

Rozova L.V. Junior researcher of laboratory of
microbiology and immunology, of FSB "Russian
State Scientific Centre "Restorative traumatology and
orthopaedics" named after the academician G.A.Ilizarov
of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Информация о статье

Поступила 19 ноября 2016 г.
Принята в печать 6 февраля 2017 г.
Доступна на сайте 4 мая 2017 г.

Article history

Received 19 November 2016
Accepted 6 February 2017
Available online 4 May 2017